

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MÉDECINE

N° 109

L'INSULINE - PROTAMINE ZINC

DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la faculté de Montpellier. le 28 Juillet 1942
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

par

Roger, Joseph, Jean GUIZOL

né le 13 Mai 1916 à Monaco

Elève à l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales

Examineurs de la thèse	{	MM BAUMEL, professeur, <i>président</i>	{	<i>assesseurs</i>
		PAGÈS, professeur		
		BERT, agrégé		
		LAFON, chargé d'agregation		

NIMES

IMPRIMERIE CHASTANIER FRÈRES ET ALMÉRAS

12, Rue Pradier, 12

1942

L'INSULINE - PROTAMINÉ - ZINC
DANS LE TRAITEMENT DU DIABETÉ



Digitized by the Internet Archive
in 2026

L'INSULINE - PROTAMINE ZINC

DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la faculté de Montpellier, le 28 Juillet 1942
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

par

Roger, Joseph, Jean GUIZOL

né le 13 Mai 1916 à Monaco

Elève à l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales

Examineurs de la thèse	{	MM BAUMEI, professeur, <i>président</i> .	{	<i>assesseurs</i>
		PAGÈS, professeur		
		BERT, agrégé		
		LAFON, chargé d'agregation		

NIMES

IMPRIMERIE CHASTANIER FRÈRES ET ALMÉRAS

12, Rue Pradier, 12

1942

Professeurs

Chaires :	
Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médéc. expériment.	BAUMEL.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médic. et clin. propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	L. RIMBAUD.
Clinique chirurgicale	GIRAUD, doyen
Clinique obstétricale	MASSABUAU, assesseur.
Clinique des maladies ment. et nerveuses	RICHE.
Clinique des malad. des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge	P. DELMAS.
Clinique de dermato-syphiligraphie	EUZIERE, doyen hon.
Clinique chirurgic. infantile et orthopédie	BOUDET.
Clinique des maladies des voies urinaires	MARGAROT.
Clinique gynécologique	ETIENNE.
Clinique ophtalmologique	JEANBRAU.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	LAPEYRE.
	DEJEAN.
	TERRACOL.
Charges de cours :	
Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Radiologie	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. TEDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES,
GALAVIELLE, VIREB, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.		MM.	
Chimie.....	MONNIER, agrégé.	Clinique de la tuber-	
Microbiologie.....	CARRERE, agrégé	culose.....	VIDAL, professeur.
Histoire nat. médic.	HARANT, agrégé.	Pathologie chir.....	MOURGUE-
Pharmacologie.....	HARANT, agrégé.		MOLINES, agr.
Pathologie médicale	BOUCOMONT, agr.	— — — — —	TRUC, agrégé.
— — — — —	BERT, agrégé.	Chirurgie expérim.	GUIBAL, agrégé.
Propédeutique méd.	P. RIMBAUD, agr.	Médecine opérat.....	ROUX, agrégé.
Clinique interne	PUECH, professeur	Accouchements.....	CADERAS
Clinique des malad.			DE KERLEAU, agr.
contagieuses.....	JANBON, professeur.	Stomatologie.....	N...

Agrégés en exercice

MM.		MM.	
Médecine.....	P. RIMBAUD.	Chirurgie.....	MOURGUE-
—	BOUCOMONT.		MOLINES.
—	BERT.	—	GUIBAL.
—	LAFON, chargé d'agr.	—	ROUX.
Chimie.....	MONNIER.	Urologie.....	TRUC.
Bactériologie.....	CARRERE.	Accouchements.....	CADERAS
Histoire nat. médic.	HARANT.		DE KERLEAU, agr.

Examineurs de la thèse

MM. BAUMEL, professeur, président. BERT, agrégé.
PAGES, professeur. LAFON, chargé d'agrégation.



A MON PERE ET A MA MERE

A MA SŒUR ET MON NEVEU

A MES PARENTS ET MES AMIS

A LA MEMOIRE DE NOTRE CAMARADE
LE MEDECIN AUXILIAIRE PIERRE DUBOURG

tué à l'ennemi en juin 1940

AU CHEF DE BATAILLON DARNIS
AU CAPITAINE P. VASSEUR

AUX OFFICIERS, SOUS-OFFICIERS ET SAPEURS

de la Compagnie du Génie 177-3

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BAUMEL

Professeur d'anatomie pathologique et de Médecine
expérimentale

Chef de Service de gastro-entérologie de la 16^e Région

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de guerre 1914-1918

*En témoignage de gratitude pour
l'empressement avec lequel il m'a
accueilli pour me confier ce su-
jet et mettre à ma disposition les
fruits de sa longue expérience per-
sonnelle.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. PAGES

Professeur de pathologie et de Thérapeutique générales

Croix de guerre 1914-1918

*Dont je n'oublierai pas les le-
çons sur le vitalisme et le néo-hip-
pocratisme montpellierains qui ont
vivement influencé ma formation
médicale.*

A MES JUGES

A NOS MAITRES
DES FACULTES DE MEDECINE
DE BORDEAUX ET DE MONTPELLIER

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL SOLCARD

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Associé National de l'Académie de Chirurgie
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de guerre

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF
DE PREMIERE CLASSE VARACHE

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Officier de la Légion d'Honneur
Médaille Militaire
Croix de guerre

INTRODUCTION

CRITIQUE DE L'I.O. - BASES PHYSIOLOGIQUES D'UNE INSULINOTHÉRAPIE IDÉALE

Si l'insulinothérapie a amélioré d'une façon considérable le pronostic du diabète, elle est loin d'être une thérapeutique idéale. L'insuline n'a pas aboli la diététique. Si le régime est élargi le malade n'en est pas moins soumis à des rations en dehors desquelles il il louvoie entre l'hypo et l'hyperglycémie. Sa ration en hydrocarbonés est inférieure à celle des sujets sains et son équilibre énergétique est assuré avec un supplément de protides et de lipides, qui tendent à favoriser l'acidose dont il est déjà menacé. Et souvent le régime le plus strict, associé à l'insuline n'arrive que difficilement à équilibrer le malade, tout au moins dans les diabètes sérieux, intables, où il faut répéter les injections d'insuline dans la journée, voire même la nuit, alors qu'il est déjà pénible à un diabétique moyen de subir une piqûre avant chaque repas.

Or, dans le diabète tout traitement digne de ce nom doit équilibrer le malade. Si l'insuline pure, l'insuline ordinaire (I. O.) s'y montre insuffisante c'est certainement à cause de sa brève durée d'action (8 heures) et des à-coups brutaux qu'elle assène au métabolisme glucidique. Les oscillations continues qu'elle donne à la glycémie présentent entre autres inconvénients celui de mettre en jeu les mécanismes de lutte contre l'hy-

poglycémie, parmi lesquels prédominent les décharges d'adrénaline qui entraînent une glyco-génolyse hépatique, perturbent ainsi l'équilibre glucidique et tendent du même coup à l'augmentation des dépenses en unités d'insuline. (HEDON). Il n'est pas sans intérêt de remarquer en passant que cette excrétion surrénalienne de défense associée au déséquilibre de la ration alimentaire, ne peut qu'aggraver la sclérose vasculaire à laquelle est déjà enclin le diabétique.

La régulation de la glycémie est donc aussi importante pour un équilibre hydrocarboné correct que le taux même de la glycémie, et le traitement correcteur idéal du diabète devra s'essayer à créer une courbe de glycémie aussi plate que possible pendant tout le nycthémère.

La seringue d'I. O. n'est donc, du point de vue physiologique, qu'une caricature de pancréas interne, et du point de vue pratique représente pour le malade une sérieuse sujétion en raison de la répétition des doses dans la journée.

Il était naturel que l'on cherchât tout de suite à associer à l'insuline un produit capable de l'empêcher de diffuser trop rapidement dans l'organisme. Une lente résorption permettrait d'espacer les piqûres et de créer un état d'imprégnation insulinique de fond, imitant par là même l'un des deux modes d'action du pancréas. Le deuxième mode, à savoir la décharge d'insuline à la demande, ne pouvant évidemment être imité, il faudrait continuer à donner au malade un régime strict.

Nous verrons rapidement quelle a été la série des recherches entreprises avant d'aboutir à l'insuline, retard actuellement la plus employée, l'insuline-protamine-zinc.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

LA RECHERCHE D'UNE INSULINE RETARD-L'I. P. Z.

On peut grouper en cinq catégories les procédés divers envisagés pour assurer à l'insuline en injection sous-cutanée une résorption lente et régulière :

- 1° Emulsions huileuses,
- 2° Combinaisons d'insuline avec des hormones antagonistes,
- 3° Insuline cristallisée,
- 4° Combinaisons d'insuline avec différents sels métalliques,
- 5° Insulines-dépôts.

I. - Insuline émulsionnée dans un excipient huileux :

BERTRAM le premier en 1923 essaye d'émulsionner la poudre d'insuline dans l'huile d'olive, sans résultat. LEYTON utilise ensuite une suspension à base d'huile de ricin : l'injection est douloureuse et le produit a une activité irrégulière. En France, LABBE et BOULIN, en 1933, voient se manifester de redoutables accidents hypoglycémiques avec de semblables préparations et en déconseillent formellement l'emploi.

II. - Combinaisons d'insuline avec des hormones antagonistes dans le but de freiner passagèrement l'action hypoglycémiante :

Ces hormones sont l'adrénaline (insuline — **adrénaline** de Clausen) et l'extrait de post-hypophyse (Déposulin de Brunnengraber).

Quelques auteurs obtiennent des résultats intéressants, notamment chez les sujets insulino-instables. Cependant les préparations donnent des décharges irrégulières d'insuline et provoquent des hypoglycémies brutales qui les font abandonner.

III. - Insuline cristallisée :

C'est en 1925 qu'ABEL réussit à obtenir une insuline cristallisée. Les auteurs américains lui découvrent un effet retard. BOULIN démontre que ses effets sont irréguliers d'une dizaine d'heures la réapparition d'hyperglycémies graves.

IV. - Combinaisons d'insuline et de différents sels métalliques :

BERTRAND et MACHEBOEUF, les premiers, en 1926, découvrent que de petites quantités de sels de cobalt et de nickel administrés en même temps que l'insuline prolongent et renforcent l'action hypoglycémiante. A l'étranger d'autres auteurs trouvent des résultats analogues avec des sels de fer, de cuivre, d'aluminium, de zinc.

Ce sont surtout les sels de zinc qui paraissent avoir l'effet le plus évident (SCOTT et FISHER, 1935) (1 mg 5 de zinc pour 500 unités). Les auteurs ne se préoccupent cependant pas de modifier le pH du chlorhydrate d'insuline ordinaire.

V. - Les insulines-dépôts :

Le principe consiste à combiner l'insuline à un substratum colloïdal, un flocculat ou un précipité.

De multiples essais sont réalisés :

BERTRAM en 1925, VOGT en 1928, associent à l'insuline de l'albumine. Mais le flocculat obtenu n'a pas une action régulière.

En 1925 B.SCHOFF et MAXWELL obtiennent un tannate d'insuline d'action intéressante mais mal toléré localement.

En 1935 également, SCHWAB ajoute à l'insuline une suspension colloïdale de gélatine, et obtient un effet retard, mais la gélatine ne peut être impunément injectée sous la peau.

En 1936 KATSCH, SCHOELDER et KLATT préconisent l'insuline Durante, dans laquelle le radical Durante correspond à un complexe colloïdal associé à un sel de l'acide oléique. Cette nouvelle insuline se résorbe elle aussi irrégulièrement et donne des accidents infectieux locaux.

Enfin la même année 1936 voit paraître les recherches du Danois HAGEDORN qui obtient le premier complexe intéressant par association d'insuline à une mono protamine extraite de la laitance de *Salmo Irideus* (Truite arc-en-ciel). Ce complexe présente ce fait remarquable d'avoir un point isoélectrique à 7,3, c'est-à-dire voisin du pH tissulaire et de précipiter à ce pH. Le précipité a une solubilité dans l'eau qui est de l'ordre de grandeur de celle du sulfate de baryum, et à peine plus élevée dans le sérum.

Cette protamine-insuline exerce son effet maximum au bout de 6 heures (au lieu de 3 heures pour l'I.O.) et cet effet se prolonge 12h. (au lieu de 8) (KRARUP, WODSTRUP et JENSEN). Elle est cependant encore impuissante à juguler les vagues d'hyperglycémie post-prandiales en une seule injection.

SCOTT, FISCHER et RABINOVITCH, au Canada, pensent alors à associer l'effet retard de l'insuline-zinc à celui de l'insuline-protamine. Ils obtiennent ainsi l'insuline-protamine-zinc (I.P.Z.) qui semble être le seul complexe qui ait donné des effets intéressants.

Il nous reste à donner les résultats expérimentaux et cliniques de l'étude de cette I.P.Z.

ETUDE EXPÉRIMENTALE DE L'I. P. Z.

RÉSULTATS des TRAVAUX
du LABORATOIRE de PHYSIOLOGIE de la
FACULTÉ de MEDECINE de MONTPELLIER

L'insuline protamine zinc tout de suite après sa découverte a tenté de nombreux cliniciens, qui en ont fait l'essai pratique. Mais les premiers travaux expérimentaux complets permettant de fixer d'une façon précise la posologie et les modalités d'action du complexe I.P.Z. n'ont été faits qu'au Laboratoire de Montpellier en 1938 par le Professeur HEDON, B. LOUBATIERE et HEYMANN. Deux ordres d'expériences ont été réalisées : les premières destinées à comparer au cours du nycthémère les effets de l'I.P.Z. à ceux de l'I.O. en substituant l'une à l'autre pendant le cours du traitement du diabète expérimental du chien. Les autres concernent les observations prolongées de chiens totalement dépancrétés traités par l'I.P.Z. pendant plusieurs semaines, et les accidents résultant d'un état d'hypoglycémie prolongée plus ou moins latent par suite d'un effet d'accumulation des doses d'I.P.Z. quotidiennement administrées.

I. - Expériences de substitution de l'I. P. Z. à l'I O au cours du traitement nycthémère dans le diabète expérimental du chien :

On expérimente sur le chien dépancréaté équilibré avec un régime convenable et un traitement insulinique correctement institué sous la forme de deux piqûres pratiquées (par voie sous-cutanée matin et soir au moment des repas (9 h. et 17 h.). On remplace l'I.O. par l'IP.Z., doses pour doses, mais en une seule injection, au moment du premier repas de la journée.

On constatait après l'injection d'I.O. : une baisse de la glycémie malgré l'apport alimentaire, l'absence de glycosurie et des phénomènes convulsifs. Au bout d'une dizaine d'heures la réapparition d'hyperglycémie et de glycosurie.

Après l'injection d'I.P.Z. une hyperglycémie se manifeste ainsi qu'une glycosurie. L'apport glucidique des repas n'est pas neutralisé. Par la suite (4 à 5 h. après le repas) une hypoglycémie apparaît qui se prolonge, malgré les injections de glucose à l'animal, pendant 12 heures. Puis pendant les 12 autres heures qui suivent la glycémie se maintient aux environs de la normale.

Les conclusions sont les suivantes :

L'action hypoglycémiante n'apparaît avec l'I.P.Z. qu'au bout de 3 à 4 heures. Une injection administrée en même temps que le repas est incapable de maîtriser l'élévation de la glycémie qui en est la conséquence. A dose égale, les symptômes d'hypoglycémie sont plus difficilement réductibles lorsqu'ils sont produits par l'I.P.Z. que par l'I.O. Il faut donc réduire les doses d'I.P.Z. tout en lui laissant un effet sensible.

L'expérience a montré que la dose d'I.P.Z. réduite de moitié était suffisante pour empêcher la glycosurie à jeun, 24 heures après l'injection.

La place des repas a une importance primordiale. Le premier repas doit être donné 4 heures après l'injection d'I.P.Z. et le second 12 heures environ après. La glycémie s'élève alors après les repas mais insuffisamment pour produire la glycosurie.

La durée d'action s'étend chez le chien dépancréaté pendant plus de 24 heures. Il en résulte après quelques jours une accumulation des effets qui peuvent donner des accidents d'hypoglycémie. La dose optima d'I.P.Z. varie pour le chien entre le tiers et la moitié du nombre total d'unités d'I.O. administrées au début du traitement en deux fois, lorsque l'on expérimente pendant plusieurs jours.

II. - Traitement prolongé du diabète pancréatique expérimental du chien par l'I.P.Z. :

Les suites opératoires sont normales et comparables à celles des autres chiens dépancrétés et soumis à l'I.O.

Les doses d'I.P.Z. d'abord très faibles sont augmentées lorsque le régime s'accroît. Les expérimentateurs arrivent à fixer une dose d'I.P.Z. variable de la moitié au tiers de la dose d'I.O. pour équilibrer leurs chiens.

Le régime à base de pain et viande est administré aux deux repas, le premier au moment de l'injection (9 h.) l'autre à 17 heures.

Trois des chiens présentent des troubles importants d'ordre digestif, non imputables à l'I.P.Z. Une chienne par contre, après une perte de poids consécutive au jeûne pré et post opératoire, se stabilise d'une façon parfaite du 15^e au 61^e jour après l'opération.

Le comportement de cette chienne est excellent, elle ne présente aucun trouble nerveux ou sensoriel.

Influence de l'I.P.Z. sur le métabolisme des glucides de ces animaux :

a) *Glycosurie* : minime, ou bien, lorsque les doses I.P.Z. sont suffisantes, lorsque le premier repas est donné 3 heures après la première injection et le second 8 heures après, il n'y a pas de glycosurie.

b) *Glycémie* : le matin à jeun au voisinage de 1 gr. pour mille. S'élève dans la matinée après le premier repas, qui le plus souvent est administré en même temps que l'injection. Une glycosurie légère suit cette hyperglycémie.

Les expérimentateurs suppriment cette glycosurie en injectant l'I.P.Z. à 9 h. du matin et en donnant le premier repas 3 h. après.

En essayant de juguler la glycosurie par l'augmentation des doses d'I.P.Z. ils finissent par provoquer des accidents d'hypoglycémie, qui vont être décrits.

III. - Les accidents hypoglycémiques et leurs séquelles :

a) *Accidents légers*

Après une dose excessive d'I.P.Z. l'animal présente de la torpeur, de la faiblesse musculaire. Si un repas

supplémentaire est donné à ce moment et si l'on diminue un jour ou deux les doses d'I.P.Z. tout rentre dans l'ordre. Sinon on peut voir ces accidents s'aggraver et aboutir à une crise convulsive avec opisthotonos, extension des membres, relâchement des sphincters ; que l'on injecte alors par voie intra-veineuse une solution glucosée et l'animal récupère aussitôt, sans séquelles.

b) *Accidents graves :*

Il n'en est pas de même lorsque la crise hypoglycémique dure depuis plusieurs heures. Deux chiens présentent ces accidents dans la nuit et ne sont trouvés qu'au matin dans un état de coma hypoglycémique avec convulsions. Des injections massives d'eau glucosée hypertonique sont faites par voie intraveineuse et on administre de l'eau sucrée par la bouche. On aboutit à une glycosurie et à une glycémie de 3gr. pour mille dans un des cas sans suppression des phénomènes convulsifs. C'est à peine si l'animal sort de son coma. Il reste prostré, agité de petites secousses musculaires. De nouvelles injections de glucose intraveineuses lui permettent de se dresser sur ses pattes antérieures. Mais il présente un syndrome cérébelleux et une cécité sans atteinte du fond de l'œil.

De nouvelles injections glucosées déclenchent plus tard des crises convulsives violentes, alors que la glycémie est à ce moment de 1,73 pour mille.

Le lendemain coma avec libération de l'automatisme bulbo-médullaire. La glycémie est de 0,71 pour mille alors que la dernière injection d'I.P.Z. remonte à 48 heures. Du glucose intraveineux provoque à ce moment de violentes convulsions qui deviennent subintrantes pour aboutir à la mort.

Le laboratoire d'Anatomie-Pathologique consulté répond : lésions très nettes des cellules de Purkinje avec chromatolyse et congestion du réseau vasculaire terminal des lamelles cérébelleuses et plus particulièrement du lacis capillaire de l'assise Purkinienne.

Des troubles aussi graves amènent aussitôt les expérimentateurs à étudier la toxicité des deux substances adjointes à l'insuline : la protamine et le zinc.

Des doses de sel de zinc et de protamine-de-zinc plus élevées que celles qui sont associées à des doses normales d'I.P.Z. sont injectées pendant longtemps à des animaux sans déclencher de phénomènes toxiques.

Par contre les mêmes phénomènes nerveux du même type irréversible sont produits chez le chien normal avec de l'I.O. en maintenant pendant 4 jours sa glycémie à un niveau très bas. Les troubles, une fois constitués sont également aggravés par le traitement glucosé.

La cellule nerveuse a besoin d'une quantité importante de glucose, une hypoglycémie profonde et prolongée peut l'altérer d'une manière définitive. Si l'I.O. provoque ces accidents aussi bien que l'I.P.Z., ils sont cependant plus graves avec l'I.P.Z. parce que l'hypoglycémie qu'elle détermine s'installe d'une manière insidieuse, progressive, sans signe d'alarme. Il y a lieu de redouter principalement de tels accidents la nuit.

Les auteurs Montpelliérains concluent que l'I.P.Z. est capable à raison d'une seule injection sous-cutanée par jour de maîtriser chez le chien un diabète pendant un temps pratiquement indéfini. Les résultats obtenus sont aussi bons qu'avec l'I.O., et ils sont atteints avec un nombre d'unités bien moindre.

Toutefois si l'on ne diminue par progressivement les doses, ou si l'on cherche à neutraliser complètement une glycosurie avec des doses un peu trop fortes on peut voir éclater des accidents hypoglycémiques qui rétrocedent d'autant plus facilement et complètement qu'ils sont traités plus précocement.

Ces résultats permettent de poser sur des bases sûres les données cliniques que nous aborderons au chapitre suivant.

CHAPITRE III

ÉTUDE CLINIQUE

TECHNIQUE DE M. LE PROFESSEUR BAUMEL

Concurremment avec les travaux du laboratoire de Physiologie de Montpellier le Professeur BAUMEL a mené l'étude de l'application pratique de l'I.P.Z. Nous étudierons successivement avec lui les indications de l'I.P.Z. ses contre-indications, la conduite du traitement, le régime, les doses, la surveillance du malade en traitement, les inconvénients et accidents.

Indications de l'I P Z :

Il faut considérer l'I.P.Z. comme le traitement de fond, de longue haleine, du diabète et ne pas y recourir à titre d'urgence. Nous citerons :

1.— Avant tout les diabètes avec dénutrition (diabètes avec acidose, diabètes consomptifs) qui nécessitent un traitement insulinaire prolongé avec plusieurs injections par jour.

L'I.P.Z. arrive mieux que tout autre insuline à équilibrer ces malades, à faire baisser la glycémie et cesser la glycosurie, en même temps que la meilleure utilisation des glucides leur permet de reprendre du poids.

2.— Dans les diabètes simples, sans dénutrition, ni acidose les résultats sont excellents. Cependant dans les cas légers ne nécessitant qu'une seule piqûre d'I.O. par jour les avantages pratiques de l'I.P.Z. sont moins évidents. On aura surtout des résultats appréciables dans les diabètes sans dénutrition mais régimo-résistants.

3.— Les diabètes instables, les insulino-hypersensibles et les insulino-résistants sont aussi remarquablement influencés par l'I.P.Z. qui régularise leur courbe de glycémie. Il y a lieu cependant de faire une restriction pour les diabètes insulino-résistants qui demandent trop d'unités d'I.P.Z. Il peut être dangereux d'accumuler des doses qui peuvent à un moment donné faire céder l'obstacle et créer de l'hypoglycémie.

4.— Les diabètes infantiles (qui sont très souvent des diabètes graves, insulino-hypersensibles). PHELIN dans une thèse en 1939 démontre que dans ces cas la glycémie est beaucoup mieux jugulée qu'avec I.O., l'acétonurie est plus favorablement influencée. Par contre il est parfois difficile de supprimer la glycosurie qui persiste plus ou moins.

5.— Enfin, avec les auteurs Américains et BOULIN nous noterons que l'I.P.Z. convient parfaitement aux diabétiques âgés, scléreux chez qui les variations brusques de glycémie dues à l'I.O. sont mal tolérées et donnent parfois des accidents plus ou moins graves pouvant aller jusqu'à l'hémiplégie. Les statistiques américaines démontrent que d'une façon générale les diabétiques âgés bénéficient plus que les jeunes du traitement par I.P.Z.

Contre-indications :

1^o) *Formelles* : Les mêmes auteurs américains dans leur enthousiasme pour la nouvelle insuline ont voulu l'appliquer même dans les cas d'urgence, pure ou associée à l'I.O. Nous pensons avec le Professeur BAUMEL que c'est une faute lourde d'utiliser l'I.P.Z. dans les états précomateux, et à plus forte raison dans le coma diabétique où l'I.O. garde toute sa valeur.

Il est bien préférable d'utiliser aussi l'I.O. dans les accidents aigus ou chroniques qui peuvent survenir au cours du diabète, les gangrènes, les infections diverses, les complications pulmonaires aiguës, congestion simple, pneumonie ou broncho-pneumonie.

De même en chirurgie quand on a à opérer un diabétique.

Dans tous ces cas il est plus facile de surveiller la glycémie du malade avec l'I.O. et la question du nombre des piqûres passe au second plan.

2^o) Peut-être avec BOULIN pouvons-nous envisager quelques contre-indications plus relatives.

a) Ce sera d'abord le diabète très insulino-résistant dont il a été question plus haut.

b) les cas où le malade ne peut s'astreindre à un régime fixe. Les variations des ingestions hydrocarbonées peuvent donner des accidents d'hypoglycémie et il est peut-être préférable que le malade fasse alors sa piqûre d'I.O. au moment du repas. Par exemple :

- les dyspeptiques à l'appétit capricieux,
- les gourmands incorrigibles,
- les personnes qui ne vivent pas chez elles.

c) JOSLIN pense de même que l'effort musculaire violent, chez les sportifs par exemple, peut créer des accidents hypoglycémiques. Cela est peut-être vrai pour un effort brutal et inhabituel. Lorsque le travail musculaire est régulier, que le sujet y est habitué et équilibré en conséquence par ses rations alimentaires, l'I. P.Z. n'est nullement contre-indiquée.

Technique - Conduite du traitement :

1°) Nombre d'injections :

Jamais qu'une seule injection dans le nycthémère.

2°) Voie d'introduction :

Strictement sous-cutanée et de préférence dans le tissu sous-cutané superficiel. Eviter le tissu cellulaire profond et surtout le tissu musculaire au contact duquel l'I.P.Z. perd sa propriété d'insuline-retard et se libère aussi vite que l'I.O.

3°) *Horaire :* D'après sa propre expérience clinique et d'après les résultats expérimentaux du laboratoire de physiologie, le Professeur BAUMEL fixe le moment optimum de l'injection à 3 heures avant le déjeuner et 10 heures avant le diner soit à 9 heures du matin pour l'heure normale des repas à midi et 7 heures. Il ne faut pas perdre de vue en effet que l'action hypoglycémisante se fait sentir 3 à 4 heures après l'injection et s'étend sur une trentaine d'heures. Cette injection du matin provoque donc un début de baisse dans la glycémie au moment du repas de midi. La décharge glycémique du premier repas une fois passée la chute de la glycémie reprend et tend à devenir la plus impor-

tante au moment du repas du soir. Ce qui persiste pendant la nuit d'action hypoglycémiant combat l'ascension spontanée de la glycémie, si fréquente dans la deuxième moitié de la nuit et le reliquat de cette action exerce encore un effet sur le petit déjeuner que l'on a intérêt cependant à rapprocher le plus possible de l'heure de la piqûre. L'injection à 9 heures du matin est donc parfaitement adaptée au cycle normal des repas.

4°) *Régime* : Les premiers cliniciens qui ont essayé l'I.P.Z. ont cru pouvoir élargir le régime de leurs malades. Ainsi en Amérique, RICHARDSON préconise le régime « *protamine* » dans lequel non seulement les glucides mais aussi les lipides et les protides sont augmentés théoriquement suivant les besoins des malades.

LAWRENCE et ARCHER cherchent plutôt à répartir les hydrates de carbone en petites doses égales dans le courant de la journée.

BOULIN conseille de répartir au contraire dans la journée les rations de glucides en quantités croissantes du matin vers le soir, afin, dit-il, de parer à la baisse de glycémie qui tend à se produire vers le soir. Les rations se distribuent donc ainsi : 25 gr. au petit déjeuner + 40 au déjeuner + 25 gr. au gouter + 50 gr. au dîner.

Il est bon, dit-il aussi, de prévenir l'hypoglycémie nocturne par une collation comprenant 20 gr. de sucre au coucher.

JOSLIN ne fixe, par contre, qu'un régime standard avec : 150 gr. de glucides, 75 gr. de protides, 100 gr. de lipides.

Le Professeur BAUMEL estime qu'il faut maintenir la même ration que pour l'I.O. qu'il a fixée à : 150 gr. de glucides, 60 gr. de protides, 60 gr. de lipides (pour un

poids corporel de 60kgs en tenant compte qu'il faut 4 à 6 gr. de glucides, 1 gr. de protides et 1 gr. de lipides par kilo de poids corporel). L'avantage sur le régime de JOSLIN et des précédents est de comporter une proportion de lipides et protides moins favorables à l'acidose. Les glucides se répartissent comme suit : 25 gr. petit déjeuner + 50 gr. déjeuner + 25 gr. goûter + 50 gr. dîner, l'injection étant faite à l'heure optimale du nyctémère comme nous l'avons vu.

5°) *Modalités d'application. — Posologie.*

Encore que le clinicien averti puisse dans les cas légers instituer directement l'I.P.Z., il est d'une technique plus sûre d'équilibrer d'abord son malade avec de l'I.O. qui par sa brève durée d'action met le sujet à l'abri d'accidents possibles, car l'on procède à tâtons. On se base toutefois théoriquement sur le fait qu'une unité d'I.O. neutralise 2 gr. de glucose absorbés et pratiquement sur le chiffre de la réserve alcaline et l'état général du sujet.

Nous pouvons distinguer deux sortes de malades :

a) *Diabètes légers*, simples, sans acidose, ne nécessitant pas plus de 40 unités d'I.O. On peut remplacer rapidement l'I.O. par l'I.P.Z. à condition que la dose ne dépasse pas la moitié des unités totales d'I.O. nécessaires. Selon les cas la diminution variera de la moitié aux trois quarts.

On se base évidemment toujours pour cela sur la glycosurie, la glycémie et aussi les signes fonctionnels, à savoir les malaises possibles dus à l'hypoglycémie, auquel cas il faut diminuer les doses. Si, par contre, la glycémie se maintient bien au-dessus de 1g.40 pour mille à jeun, on peut les augmenter par deux unités à la fois.

Se rappeler toujours qu'après la première piqûre d'I.P.Z., les effets ne peuvent se faire sentir qu'assez tardivement. La glycémie peut n'être influencée franchement que vers le troisième ou le quatrième jour. Il ne faut donc pas s'étonner si le malade a de la glycosurie au début de son traitement.

b) *Diabètes graves*, avec acidose, dénutrition et diabètes très instables.

Il est prudent de faire la substitution par étapes. On remplace d'abord l'injection du soir par une injection d'I.P.Z. égale en valeur à la moitié de l'I.O. Au bout de quelques jours on passe à l'injection unique d'I.P.Z. à 9 heures du matin selon les règles énoncées plus haut. Souvent la dose réduite de moitié est encore un peu trop forte et la glycémie peut tomber au-dessous de 1,05 gr. On pourra ici aussi réduire les doses des trois quarts.

6°) *Surveillance des malades en traitement*: Le malade est contrôlé tous les huit jours au moins. Lorsque sa glycosurie a disparu on mesure alors sa glycémie à jeun, on dose sa réserve alcaline et on le pèse systématiquement.

Si la glycémie se maintient aux environs de 1 gr.20 la dose d'I.P.Z. est suffisante. Si elle dépasse 1 gr.20 on peut augmenter les doses de deux unités par semaine jusqu'à l'obtention d'un résultat.

Au bout de quelques temps trois éventualités peuvent survenir :

a) On peut avoir des poussées de glycosurie et d'hyperglycémie transitoires, il s'agit vraisemblablement d'un trouble passager dans l'absorption de l'I.P.Z.

b) Ou bien la glycémie reste au-dessus de la normale ; une légère glycosurie persiste. Il faut augmenter les doses d'I.P.Z.

c) Le plus souvent à la longue la glycémie à jeun tend à s'abaisser vers 1 g. et même 0 gr.90. Il s'agit d'une amélioration. Il faut alors diminuer les doses et tendre si possible vers la suppression de la piqûre.

7°) *Inconvénients et accidents :*

a) *Locaux :* On note des œdèmes, parfois un nodule de résorption douloureux au niveau du point d'injection.

Certains auteurs signalent même une ecchymose, de l'urticaire, de la pyodermite, du prurit et de l'atrophie du tissu cellulaire sous cutané. Ce sont toutefois des manifestations rares.

b) *Généraux :* On a vu des œdèmes plus ou moins généralisés suivre l'injection d'I.P.Z. mais les accidents les plus fréquents sont ceux qui sont dus à l'hypoglycémie.

Ils se manifestent le plus volontiers vers le soir, la nuit ou tôt le matin. Ils seraient plus fréquemment observés avec des doses de plus de 50 unités, surtout lorsqu'on manie ces doses sans contrôle glycémique rigoureux, ou bien lorsqu'on veut à tout prix neutraliser une glycosurie qui persiste à jeun.

On les observe aussi quand il y a erreur ou inobservance de régime, par omission de tout ou partie d'un repas. Enfin lorsqu'il y a fatigue musculaire inhabituelle.

Cliniquement l'hypoglycémie se signale par des céphalées, des nausées, de la somnolence, des lipothymies, des douleurs abdominales, du hoquet, la sensation de faim,

Elle s'améliore rapidement par un traitement glucosé.

De l'avis de tous les auteurs ces accidents sont plus rares qu'avec l'I.O. et presque toujours bénins.

Quoiqu'il en soit ils peuvent et doivent être évités par un traitement bien conduit.

OBSERVATIONS

Les deux premières observations ont déjà été publiées dans le *Montpellier Médical* de juin 1938. Elles sont simplement ici mises à jour. Les autres sont inédites et sont dues à l'obligeance de Monsieur le Professeur BAUMEL.

OBSERVATION I.

R., L., 37 ans, ouvrier mineur. Atteint de diabète grave avec dénutrition azotée depuis un an. Vu pour la première fois le 29 décembre 1937.

Il présentait alors :

Une glycosurie de 125 gr. par 24 heures ; une tension artérielle de 16-9 ; poids : 59 k. 500 ; réserve alcaline : 34 c.c. 7 ; azotémie : 0 gr. 15 ; glycémie : 2 gr. 50 ; lipémie : 55 $\frac{0}{100}$

Il est mis immédiatement à un régime comprenant :

150 gr. H. de C., 60 gr. albumine, 60 gr. graisses.

On lui fait 2 injections par jour d'I.O. de 10 unités chacune.

Le 25 janvier 1938 : glycémie : 2 gr. 20 ; réserve alcaline : 49 c.c. 9 ; lipémie : 9,76 $\frac{0}{100}$

Le 26 février 1938 : glycémie : 2 gr. 45.

Le 9 avril : glycémie : 2 gr. 20 ; R.A. : 50 c.c. 8 ; lipémie : 6,98 $\frac{0}{100}$

Le 11 juin 1938 : glycémie : 2 gr. 05.

A partir de cette date on remplace l'I.O. par une injection par 24 heures d'I. P. Z. (10 unités).

Le 18 juin 1938 . . . glycémie 1 gr.75

Le 25 juin » 1 gr.80

Le 2 juillet » 1 gr.75

Le 30 septembre » 1 gr.65

Le 14 octobre » 1 gr.45

Le 3 décembre après un écart de régime, la glycémie est de 2 g. 10.

Le malade n'est plus vu jusqu'au 3 mai 1939 où il présente une glycémie à 1 gr.80, pas de glycosurie.

Le 17 juin 1939, écart de régime, glycosurie et glycémie 2 gr.40.

Le 12 septembre 1939, glycosurie et glycémie 2 gr.20.

Plus revu pendant un an.

Le 20 septembre 1940, pas de glycosurie, glycémie : 1 gr.80

TABLEAU RÉSUMÉ :

Date	Insuline	gr. o/oo Glycémie	Réserve Alcaline en c.c.	Lipémie o/oo
avant I.O.		2,50	34,7	51,7
29/12/37 au				
25/ 1/38	20 U. I.O.	2,20	49,9	9,7
24/ 2/38	d°	2,45		
9/ 4/38	d°	2,20	50,8	6,98
11/ 6/38	d°	2,05		
18/ 6/38	10 U. I.P.Z.	1,75		
25/ 6/38	d°	1,80		
2/ 7/38	d°	1,75		
30/ 9/38	d°	1,65		
14/10/38	d°	1,45		
3/12/38	d°	2,10	(écart de régime)	
3/ 5/39		1,80		
7/ 6/39		2,10	(écart de régime)	
12/ 9/39	glycosurie	2,20		
20/ 9/39	plus de glycosurie	1,80		

OBSERVATION II

V... G., 60 ans.

Diabétique depuis 1918, il a 67 gr. par litre de sucre dans les urines, 115 gr. par 24 heures. Vu en 1923, il présente de la polyphagie, de la polydypsie et une légère polyurie. Il a quelques furoncles. Il présente en outre une arythmie extra-systolique, de la constipation. Son B.W. est négatif.

Il est suivi régulièrement depuis cette époque trois à quatre fois par an.

Régime : 150 gr. hydrate de carbone, 60 gr. albumines, 60 gr. de graisses. N'est pas suivi strictement.

La glycosurie persiste. La glycémie oscille entre 1 gr. 88 et 2 gr. 58 pour mille. La réserve alcaline est aux environs de 50 cc. et l'azotémie de 0 gr. 30 et 0 gr. 90. Le poids est de 60 à 63 kg.

En septembre 1937, léger ictus sans paralysie des membres mais petit embarras de la parole.

En octobre 1937, au cours d'une partie de chasse, présente une crise d'angor.

En mai 1938, présente une paraplégie de type périphérique avec dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien.

A partir de cette époque le régime est strictement suivi en même temps le malade reçoit 40 unités d'I.O. par jour en deux piqûres. En 6 mois, disparition complète de la paraplégie. Réapparition des réflexes. Le taux de la glycémie n'a jamais été plus bas que 1 gr. 25. C'est à grand peine que l'on maintient ce chiffre, malgré un régime strictement suivi.

Le malade est alors mis à l'I.P.Z. : 20 U. puis 15 et 18 U. La glycémie tombe à 1 gr. 05, — 1 gr. 20 avec un régime bien observé.

Le 23 Juin 1938, avec 18 U. I.P.Z., la glycémie est entre 1 gr. 30 — 1 gr. 40, sans glycosurie.

L'état du malade est vérifié jusqu'au mois d'août 1941. Depuis, bon état général.

Dates	Insuline	Glycémie gr. o/oo	Réserve alcaline
avant 16/4/38	2×20 U. I.O.	1,25	50 cc.
16/4/38	1×20 U. I.P.Z.	1,05	
30/4/38	1×20 U. I.P.Z.	1,40	(régime non suivi)
7/5/38	d°	1,06	
14/5/38	15 U. I.P.Z.	1,30	
21/4/38	d°	1,10	
4/6/38	d°	1,39	
8/6/38	d°	1,39	
23/6/38	d°	1,40	
depuis	18 U. I.P.Z.	1,30	

OBSERVATION III

Mlle D., M., 13 ans 1/2, née le 3 avril 1940.

Diabète depuis 2 ans, décelé en octobre 1938, avec polydypsie, polyurie, polyphagie: Ballonnement gastrique. Rien à signaler par ailleurs.

Antécédents : réglée 2 fois en janvier et mars 1939, depuis plus de règles. Pas de diabète dans la famille.

Etat actuel de la maladie (avril 1940) :

T.A. : 12-8; Acétone dans les urines; pas d'albumine ; poids : 41 kg. 700; glycémie : 3 gr. ; réserve alcaline : 38,8 cc. de CO₂ pour mille.

On institue un traitement par l'I.P.Z ce jour-là : 15 unités à 9 heures du matin.

Le 27 avril 1940 la glycémie est à 2 gr. 25.

Le 5 juin 1940 la glycémie est à 1 gr. 30. Il n'y a pas de glycosurie. La réserve alcaline est de 41 cc. 4.

Le 22 avril 1940, glycémie à 2 gr. ; poids : 44 kg. 100.

Le 20 décembre, glycémie : 1 gr. 25 ; glucosurie : 0 ; poids : 44 kg. 300 ; rés. alc. : 53 cc.

Le 25 juillet 1941 : glycémie : 1 gr. 25 ; glucosurie : 0 ; poids : 47 kg. 300.

Impossibilité par la suite de trouver de l'I. P. Z.

Le 23 avril 1942 : glycémie : 3 gr. 80. Le malade reçoit de l'I.O. quand elle en trouve.

Date	Insuline	Glycémie gl. ‰	rés. alc. en cc.	poids kg.	acétone
3-4 40	O.	3	38,8	41	+
27-4 »	15 U.I.P.Z.	2,25			o
5-4 »	id.	1,30	41,4	44	o
22-8 »	id.	2			
20-12 »		1,25	53	44	
25-7 41		1,25		47	id.
Plus d'I.P.Z.		3,80			

OBSERVATIONS IV

Mlle K., 16 ans, Béziers.

Vu en décembre 1939 avec une glycémie à 3 gr. 95. Diabète diagnostiqué depuis Novembre 1937. Diabète moyen de 80 gr. par litre avec polyphagie, polydypsie et polyurie.

La réserve alcaline est de 64 cc.

Traitée avec 40 unités d'I.O. par jour en deux injections.

Le 27 février 1940 elle est mise à 15 U.I.P.Z.

Le 22 avril après un écart de régime la glycémie est de 3 gr. 11.

Le 8 octobre : régime plus strictement observé, la glycémie est de 1 gr. 65.

Poids initial 61 kg. passe à 62 puis 65 kg.

La malade n'est plus revue. Entre temps elle a dû cesser l'I.P.Z. Décès par coma diabétique en 48 heures au début de 1942.

Dates	Insuline	Glycémie gr. $\frac{0}{100}$	Poids
-12-39	O	3,95	61 kg.
27-2-40	5 U.I.P.Z.		
12-4-40	id.	2,11 (écart de rég.)	62 kg.
18-9-40	id.	1,65 (rég. strict)	65 kg.
3,95			

OBSERVATION V

Madame H., Isabelle, 52 ans.

Vue pour la première fois en 1930. La glycémie est de 3 gr. 2. Le diabète a été constaté 15 jours auparavant.

La malade présente une syphilis conjugale. Elle est atteinte de gingivite après traitement mercuriel.

Antécédents :

5 enfants : 2 nés avant terme, 1 décédé à un mois, 2 bonne santé, nés à terme.

Goitre exophtalmique.

Etat actuel :

2 litres d'urines par 24 heures avec 103 gr. sucre, 2 gr acétone.

La malade présente des extra-systoles.

Le poids est de 49 kg.

Traitée par l'I.O. un certain temps avec 40 U. par jour. Le régime est mal suivi.

Le 5 octobre 1932 : On trouve 120 gr. de sucre par 24 heures dans les urines, pas d'acétone, pas d'albumine, le poids est de 48 kg. 500.

Le 21 décembre 1932 : glycémie à 2 gr. 62, réserve alc. 65 cc. 27.

N'est plus revue ensuite jusqu'au :

17 septembre 1940 : l'I.P.Z. a été instituée quelques mois auparavant par le Professeur Abrami avec une piqûre à minuit (25 unités).

La glycémie est alors de : 1 gr. 48; la réserve alcaline : 50 cc.; le poids de : 43 kg.

On abaisse l'I.P.Z. à 18 unités.

Le 7 octobre 1940 :

Glycémie : 1 gr. 25 ; poids : 45 kg. 20v.

La malade est mise à 10 U.I.P.Z. On note à cette période des œdèmes très nombreux aux membres inférieurs, à l'abdomen et à la face. Puis une infection phlegmoneuse au membre inférieur droit. Guérie spontanément après traitement par ondes courtes.

La glycémie remonte à 1 gr. 60. On institue 15 unités d'I.P.Z.

La malade fait une infection phlegmoneuse au membre supérieur droit avec température élevée : 40°-40°5. On incise le phlegmon.

L'I.P.Z. est continuée à la dose de 15 U.

Le 22 janvier 1941 : Glycémie 1 gr. 60 ; Glycosurie, 0.

Les œdèmes ont disparu. Pas d'autres infections. Etat général conservé depuis lors. La malade n'est plus revue médicalement.

Dates	Insuline	Glycémie gr. ‰	Rés. Alc. en cc.	Glycosurie	Poids
1930		3,2		103 gr. p. 24 h.	49 kg.
5-10-32	40 U. I.O.			120	48,500
21-12-32	40 U. I.O.	2,62	65		
17-9-40	25 U. I.P.Z. (à minuit)	1,48	50		43
7-10-40	18 U. I.P.Z. (à 9 h.)	1,25			45,200
22-1-41	15 U. I.P.Z.	1,60			

OBSERVATION VI

JO... Marcel, Orange.

Vu pour la première fois en janvier 1931.

Diabète existant depuis 13 mois avec polydypsie, polyurie, polyphagie. Urines de 24 heures : 3 litres avec 70 gr. de sucre (au total). Glycémie : 3 gr. 10.

Traité par I.O. avec 10 unités.

Le 16 avril 1931 : il présente une glycémie à 1 gr. 53.

Le 22 juillet 1931 : la glycémie étant de 2 gr. 72, on passe à 40 U. d'I.O.

Il n'est plus suivi jusqu'au :

1^{er} juin 1932 : il a alors une glycémie à 2 gr. 70, une réserve alcaline à 37 cc., un gros foie qui déborde de 4 ou 5 travers de doigts.

De nouveau perdu de vue jusqu'au :

16 avril 1936 où il présente : une glycémie de 3 gr. 75, une réserve alc. 37 cc., azotémie de 0 gr. 52.

Le 7 juillet 1936 : Glycémie de 3 gr. 60.

Revu seulement le 12 janvier 1940 : Glycémie de 2 gr. 20, alors qu'il reçoit par jour 60 U. d'I.O. prescrites par son médecin.

Son azotémie est alors à 0 gr. 65, et sa réserve alcaline 56 cc. Et encore il faut noter que la prise de sang pour la glycémie a été faite 6 h. après une piqûre d'insuline.

Le 21 janvier 1940 : la glycémie est à 5 gr. 20. On soumet alors le malade à 15 unités d'I.P.Z..

Le 9 février 1940 : Glycémie à 2 gr. 25.

Le 18 mars 1940 : Glycémie à 3 gr. 25.

Le 18 avril 1940 : Glycémie à 3 gr. 25.

Le 4 octobre 1941 : Glycémie : 4 gr. 50.

Rés. alcal. : 50 cc.

Poids : 66 kg.

Le malade meurt d'une congestion pulmonaire en décembre 1941.

Dates	Insuline	Glycémie gr. o/oo	Rés. Alc. c. c.	Azotémie gr. o/oo
Janvier 1931		3,10		
16- 4-31	10 U. I.O.	1,53		
22- 7-31	do	2,72		
1- 6-32	40 U. I.O.	2,70	37	
16- 4-36	do	3,75	37	0,52
7- 7-36	do	3,60		
12- 1-40	60 U. I.O.	2,20	50	
21- 1-40	do	5,20		0,65
9- 2-40	15 U. I.P.Z.	2,25		
19- 3-40	do	3,25		
4-10-40	do	4,50		

OBSERVATION VII

Mme de G..., Edrechy (Cher).

Diabète évoluant depuis 11 ans, avec 60 gr. de sucre dans les urines en 24 heures. Une glycémie instable. Polydypsie, polyphagie et polyurie. Acétone dans les urines.

Le 23 octobre 1941 : glycémie à 2 gr. 80 ; réserve alcaline : 51 c.c. ; Azotémie : 0, gr. 36. On institue 12 unités de I.P.Z.

Le 23 octobre 1941 : la glycémie est à 2 gr. 25 ; le poids est de 50 kg. 800 ; l'I.P.Z. devient introuvable.

Le 10 février 1942 : la glycémie monte à 2 gr. 80.

Le 23 février 1942 : la glycémie monte à 3 gr. 70, malgré les 25 unités d'I.O. administrées quotidiennement.

OBSERVATION VIII

BE... Olivier, 14 ans, St-Maximin (Gard).

Diabète diagnostiqué le 13 avril 1940 avec 83 grammes de sucre par litre d'urine. Pas de polyphagie, ni de polydypsie, mais polyurie de 2 litres.

Le 26 mars 1942 : la glycémie est à 2 gr. 50 ; la réserve alcaline à 49 cc. On institue 12 unités d'I.P.Z.

Le 30 avril 1942 : la glycémie est de 1 gr. 50, l'I.P.Z. devient introuvable.

OBSERVATION IX

Ra... MA..., Nîmes, 29 ans.

Diabète diagnostiqué depuis juin 1938. Le malade est vu en octobre 1938, après une saison à Vichy d'où il arrive avec une perte de poids de 69 à 49 kg., 2 litres d'urine par jour avec 73 gr. de sucre par litre. Il aurait été traité avec 20 unités d'I.O. et 15 unités d'I.P.Z. L'I.O. étant administrée à midi, et l'I.P.Z. le soir au repas. Le malade aurait présenté des accidents hypoglycémiques la nuit.

Le 7 octobre 1938 : la glycémie est de 2 gr. 10 ; la réserve alcaline 46 cc. ; l'Urée 0 gr. 44 ; l'acétone est présente dans les urines ; le poids est de 49 kg. 800.

On supprime l'I.O. et on fait 12 unités d'I.P.Z. à 9 heures du matin en même temps qu'on institue un régime strict alors que jusqu'à cette date le régime était assez lâche.

Le 19 octobre 1938 : le poids est de 59 kg. ; la glycémie 1 gr. 75.

Le 4 novembre 1938 : la glycémie est de 1 gr. 45.

Le 6 décembre 1938 : la glycémie est de 1 gr. 20 ; le poids de 53 kg. ; l'acétonurie disparaît.

Le 26 janvier 1939 : la glycémie est de 1 gr. 80.

Le 11 juillet : glycémie : 1 gr. 20 ; poids : 56 kg. 600.

Le 19 avril 1939 elle est de 1 gr. 20 ; poids : 54 kg. 200.

Le 7 septembre 1939 : glycémie : 1 gr. 10.

Pas revu pendant un an et :

Le 11 octobre 1940 : glycémie : 1 gr. 70 ; poids : 52 kg. 700.

Le 4 juillet 1941 : glycémie : 1 gr. 75 ; poids : 52 kg.

Le 20 décembre 1941 : glycémie : 1 gr. 45 ; poids : 52 kg.

Après cette date l'I.P.Z. est remplacée par l'I.O. (25 unités par jour).

Le 4 mars 1942 : glycémie : 2 gr. ; poids : 50 kg. 600.

dates	Insuline	glycémie gr 0/00	Acéto- urie	Poids kg
7-10-38	20 U.I.O. + 15 I.P.Z.	2,10	+	49,800
19-10-38	12 I.P.Z.	1,75	O	53
4-11-38	—	1,45	»	53
6-12-38	—	1,20	»	53
19-4-39	—	1,20	»	54
11-7-39	—	1,20	»	56,600
7-9-39	—	1,20	»	52,300
11-10-40	—	1,70	»	52
4-7-41	—	1,75	»	52
20-12-41	—	1,45	»	52
4-3-42	25 U.I.O.	2 gr.	»	50

COMMENTAIRES

Dans l'observation N° 1 il s'agit d'un malade qui a un métabolisme des divers aliments complètement perturbé (lipémie égale à 54 0/00 réserve alcaline : 34 cc7, glycosurie : 125 gr. par jour). Le début de traitement insuli-

nique avec l'I.O. améliore ce malade, fait rapidement baisser sa lipémie et fait remonter sa réserve alcaline. Cependant la glycémie se maintient trop élevée ; elle ne redevient voisine de la normale qu'avec l'injection l'injection quotidienne unique d'I.P.Z.

On voit quelques écarts de régime qui font remonter la glycémie. Il est très intéressant de noter que ce malade qui est un travailleur de force arrive à être équilibré avec une seule injection de 10 unités d'I.P.Z. sans présenter jamais d'accidents hypoglycémiques.

Dans l'observation N° II il s'agit d'un diabétique ancien qui a laissé évoluer son diabète jusqu'aux complications. Un premier résultat est obtenu avec l'I.O. (40 U.) qui stabilise la glycémie à 1 gr. 25. L'I.P.Z. (20, puis 15 unités) donne d'abord une amélioration très nette puis une légère recrudescence se manifeste dans la glycémie, imputable peut-être aux écarts de régime. Une augmentation de 3 unités dans la ration d'I.P.Z. suffit pour la maintenir aux environs de 1 gr. 30. Très bon état général.

L'observation N° III montre une malade mise directement à l'I.P.Z. sans phase intermédiaire avec l'I.O. Les résultats sont excellents, la réserve alcaline remonte, ainsi que le poids. L'acétonurie disparaît. La glycémie est proche de la normale.

Observation N° IV : On voit ici l'importance d'un régime strict. Si dans ce diabète de jeune, peut être un peu insulino-résistant, la glycémie n'arrive pas à descendre au-dessous de 1 g. 65, par contre l'état général s'est bien amélioré et la reprise de poids a été importants. Il eut fallu malheureusement pouvoir suivre cette malade plus longtemps.

Observation N° V : La glycémie est nettement plus influencée ici par l'I.P.Z. que par l'I.O. On voit d'une part dans quelles proportions peuvent être réduites les doses d'I.P.Z. primitivement trop élevées, et d'autre part l'importance de l'heure de l'injection. Les doses trop fortes faites ici à minuit donnent une courbe de **glycémie qui cadre mal** avec le cycle des repas. Le métabolisme en souffre, aussi le malade perd du poids. Les œdèmes signalés, peut-être en rapport avec l'administration d'I.P.Z., sont sans gravité.

Observation N° VI : Il s'agit d'un cas de diabète grave insulino-résistant évoluant depuis longtemps, peu amélioré par l'I.O. malgré les doses importantes. L'I. P.Z. agit d'abord favorablement avec une dose réduite des 3.4 mais la glycémie remonte peu à peu. Il est regrettable que ce malade ait été suivi trop irrégulièrement, ce qui ne permet pas de poser une conclusion ferme.

Observation N° VII : Il y a ici insuffisance de prolongation du temps de traitement pour conclure en faveur de l'I.P.Z. Par contre l'I.O. se montre ici nettement inefficace à juguler un diabète instable mais bénin.

Dans l'observation N° VIII : Il en est de même pour la durée du traitement. L'I.P.Z. semble avoir été cependant rapidement efficace.

L'observation N° IX montre comment un traitement insulinique mal compris (I.P.Z. + I.O.) sans régime nettement réglé et avec des doses bien supérieures à celles qui seraient nécessaires donne peu de résultats. Avec un régime strict et une dose moindre (15 U. au lieu de 40) en une seule injection, on fait cesser la glycosurie et l'acétonurie. La glycémie revient à la normale. Le poids augmente.

CONCLUSION

Même à ne vouloir la considérer que comme une étape dans la recherche d'une insulinothérapie idéalement physiologique, l'I.P.Z. n'en est pas moins une très belle découverte qu'il est regrettable d'avoir vu disparaître du marché à cause des circonstances économiques actuelles.

L'I.P.Z. représente la meilleure arme pour traiter le diabète à condition de lui adjoindre un régime strict et de l'administrer selon la technique précise énoncée, faute de quoi on risquerait de la discréditer injustement en provoquant des accidents qui peuvent être si facilement évités.

On peut résumer cette étude en disant que l'emploi de l'I.P.Z. se justifie à un triple point de vue :

1°) *Du point de vue du malade*, l'I.P.Z. représente avant tout un traitement beaucoup moins asservissant, avec l'injection unique quotidienne à une heure commode.

2°) *Du point de vue du clinicien*, l'I.P.Z. représente pour lui un traitement de choix du diabète. Ce traitement étayé par une expérimentation concluante sur l'animal, lui donne toutes les satisfactions d'esprit et les résultats les plus tangibles. Les statistiques de JOSLIN en font foi qui disent que dans 73 % des cas l'I.P.Z. donne de meilleurs résultats que l'I.O.

L'I.P.Z. est la seule insuline qui dans la majorité des cas procure un retour à la normale de la glycémie avec une constance de taux permettant un métabolisme correct.

Cette insuline est applicable dans presque tous les diabètes, même les diabètes graves, les instables, les insulino-résistants ou hypersensibles. C'est parmi les derniers que se classent la plupart des diabètes infantiles qui sont favorablement influencés par l'I.P.Z. Enfin c'est l'insuline de choix des diabètes séniles.

Si l'I.O. est détrônée dans le traitement de fond elle reste le complément indispensable de l'I.P.Z. en gardant ses indications d'urgence.

3o) Enfin d'un point de vue plus général il semble être d'un très grand intérêt à l'heure actuelle de signaler l'économie sensible en unités d'insuline que réaliserait l'emploi courant de l'I.P.Z. Deux fois plus de malades pourraient être traités. Aussi l'on s'étonne que les laboratoires français aient cessé la fabrication de l'I.P.Z. alors que la truite arc-en-ciel qui fournit la protamine vit dans nos rivières et se trouve être d'un élevage relativement facile.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN et SARIC — *Annales Médico-Chirurgicales*, nov. 1938.
- BARDY M. — Effets de la protamine zinc insuline chez les diabétiques. (*Thèse*, Toulouse, 1938, N° 26).
- BAUDOIN-LEWIN et AZERAD — *Presse Méd.*, 7 mai 1938.
- BAUMEL J. — La pratique du traitement du diabète. (*Sélections médicales et scientifiques*, Paris, 1939).
- BAUMEL J. — Rapport à l'assemblée de médecine générale française. (Fév. 1938 et *Languedoc Médical*, 1938).
- BAUMEL J. — Le traitement du diabète. (*Arch. de Méd. hospitalière*, N° 18, Paris, nov. 1938).
- BAUMEL J. et VEDEL — L'insuline protamine zinc. (*Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 1938, 19, p. 383).
- BAUMEL J. et VEDEL — L'insuline protamine zinc. Considérations cliniques. (*Montpellier Médical*, juin 1939, N° 6 p. 267).
- BAUMEL, HEDON L., HEYMANN, LOUBATIERES et VEDEL — Les effets de l'insuline protamine zinc comparés à ceux de l'I.O. chez le chien dépancréaté et chez l'homme diabétique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, N° 21, p. 726-729 et *Presse Médicale*, 16 juillet 1938, N° 57).
- BENNETT T.-J., DAVIE T.-M., GARDNER D. et GILL M. — Le traitement du diabète. Observations cliniques et expérimentales des nouvelles insulines. (*Rés. Presse Méd.*, 1937, p. 50, *The Lancet*, N° 5936, 5 juin 1937)

- BLACK D.-R. — Protamine insuline (*J. Missouri Méd. Ass.*, 33, p. 212-45, juin 1936).
- BONNET — Notions récentes sur le diabète et les troubles de la glycorégulation. (*Gaz. Méd. Franç.*, N° 1, 15 juin 1938).
- BOLLER et PILGERSTORFER — Hypoglycémie par l'emploi de l'insuline protamine zinc. (*Klin Woch.*, 30 juillet 1938).
- BOULIN R. — De quelques tentatives thérapeutiques nouvelles dans le domaine du diabète sucré. (*La Médecine*, VII, 1937, N° 10).
- BOULIN R. — Traitement du diabète sucré par insuline protamine zinc. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 54, p. 518-524, avril 1938).
- BOULIN R. — Le traitement du diabète par l'insuline protamine zinc. (*Gaz. Méd. de France*, 15 juin 1938, N° 11, p. 625).
- BOULIN R. — *Revue Méd. Franç.*, 1939, 20, p. 89.
- BOULIN R. — *Presse Médicale*, 12 avril 1939.
- BOULIN R. — *Progrès Médical*, N° 27-28, juillet 1941, p. 498.
- BROUN et SCHWAB — Insuline zinc gélatine et insuline zinc protamine. (*Paris Méd.*, 16 septembre 1937).
- CACCURI — L'insulinate de protamine dans le traitement du diabète. (*La Riforma medica*, 2 janvier 1937, N° 1).
- CAMPBELL — Protamine-Zinc insuline (*Toronto amer. journ. Med. Ass.*, N° 2, 8 janvier 1938).
- CAMPBELL — Emploi de l'insuline protamine zinc. (*New-York state journ. Med. Ass.*, N° 21, 1^{er} nov. 1937).

- CARLBORG — Expériences avec la zinc insuline et l'insuline protamine zinc. (*Acta med. Scand.*, 1938, sup. LXXXIX).
- CHASSE — Quelques règles pour le dosage de l'insuline protamine zinc. (*Can. med. Ass.*, N° 3, 1938).
- CLAUSEN J., CLAUSEN V. et HANSEN — Etudes sur l'action de la zinc insuline. (*Acta med. Scand.*, 7 septembre 1937, vol. 93).
- CLARK, GIBSON et PAUL — *Arch. of inter. Med.*, 1935, 56 p. 360).
- COUPIER — Traitement du diabète par l'insuline protamine zinc. (*Thèse*, Montpellier, 1939).
- DARNAUD — Les insulines à absorption ralentie. (*Soc. de Méd. de Toulouse*, oct. 1937).
- DARNAUD — Quelques précisions nouvelles sur l'emploi des insulines protamines zinc. (*Gaz. des Hôp.*, N° 30, 15 avril 1939).
- DELEZENNE — *An. Institut Pasteur*, 1919, p. 68.
- DIBOLD — Nos résultats avec de nouvelles préparations pancréatiques (*Deutsch. Med. Woch.*, 7, VIII, 1936).
- DOGLIOTTI et MONTUSCHI — Recherches sur la modalité d'action de l'insulinate de protamine et ses indications dans le traitement du diabète. (*Minerva Medica*, 23 juin 1937, N° 25).
- DREYFUS G. — Indications de l'insuline protamine zinc. (*Bull. Général de thérap.*, 1939, et *Concours Médical*, 28 août 1938).
- DUMAS — Insuline protamine zinc (insuline à action retardée). (*Docum. Méd.*, octobre 1938).
- FALTA — Sur l'insuline protamine zinc. (*Klin Woch.*, 20 novembre 1937).

- FISHER et SCOTT — Spermine zinc insuline. (*Journ. of Pharmacol. and exp. thérap.*, 1935, 55).
- FOWLER, BENSLEY et RABINOVITCH — Contrôle du diabète sucré avec l'insuline protamine zinc en chirurgie *zCan. Med. Amer. Journ. Montréal*, 36, 1937).
- FREY — Effets retardés de l'insuline dans le cas de diabète sucré de l'enfance. (*Medizin-Klinik*, 24 déc. 1937, t. 23, p. 52).
- FREY — Expériences dans le diabète infantile. (*Medizin-Klin*, 1936).
- FREY — Données restreintes sur des expériences faites avec l'insuline protamine dans le diabète infantile. (*Archiv Kinderheilk*, t. 109, 1936).
- FREY — Résultats obtenus par la protamine insuline dans le diabète infantile. (*Med. Klin.*, N° 9, 26 février 1937).
- GRATTON — Insuline protamine zinc et traitement des diabètes. (*Union med. Canada*, T. 67, N° 5, mai 1938, p. 471).
- HAGEDORN, JENSEN, KRARUP et WODSTRUP — *Journ. Amer. Med. Asso.*, 1936, 106, p. 177).
- HAGEDORN — Protamine insuline. (*The Lancet*, 16 janvier 1937 et *Brit. Med. Journ.*, 23 janvier 1937).
- HANSEN — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 106, 1936.
- HEDON — Sur les particularités de l'action de l'insuline protamine zinc. (*Soc. des Sc. Med.*, Montpellier, 24 juin 1938).
- HEDON L., LOUBATIERES et BROUSSY — Lésions cérébelleuses consécutives à des accidents hypoglycémiques chez un chien dépancréaté traité par l'insu-

line protamine zinc. (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 128, p. 1.009).

HEDON et LOUBATIERES — Etude expérimentale de l'insuline protamine zinc dans le traitement du diabète pancréatique du chien. (*Arch. Hôpitaux*, juin 1939 p. 665).

HEDON, LOUBATIERES et HEYMANN — Etude des effets de l'insuline protamine zinc chez le chien dépancréaté. (*Ann. d'endoc.*, 1939, t. 1).

HEDON, LOUBATIERES et HEYMANN — Essais du traitement prolongé du chien dépancréaté par l'insuline protamine zinc. (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. 30 et *Montpellier Médical*, juin 1939).

HEDON et LOUBATIERES — L'insuline protamine zinc. Contribution à l'étude de sa posologie par l'analyse de son mode d'action chez le chien dépancréaté. (*Monde et Méd.*, 1939, No 8, juin-juillet).

HEDON et LOUBATIERES — Troubles nerveux et irréversibles observés chez le chien dépancréaté, traité par l'insuline protamine zinc. Renforcement des crises convulsives par les injections intraveineuses de glucose malgré l'origine hypoglycémique de ces troubles. (*13^e réunion des physiologistes*, Marseille, 31 mars-2 juin 1939).

HENSEN H.-A. et REINWEIN — Sur le traitement des diabétiques par l'insuline protamine zinc. (*Deutsch. Med. Wochs.*, 4 mars 1938).

HIMSWORTH — Le protaminat d'insuline et le zinc-protaminat d'insuline. (*British med. Journ.*, 13 mars 1937).

- HOLM — *Arch. f. exp. Patho.*, 1927, **121**, p. 368.
- ILOERSTORFER-BOLLER — Hypoglycémie par l'emploi de l'insuline protamine zinc. (*Klin. Woch.*, No 31, 1938).
- JOSLIN E.-P. — Traitement du diabète sucré. *Philadelphie*, 1928.
- JOSLIN E.-P. — Insuline protamine zinc. (*Journ. Amer. Med. Ass.*, 1937, **109**).
- JOSLIN E.-P. — Difficultés de l'emploi de l'insuline protamine zinc. (*Journ. Amer. Med. Ass.*, 8 jan. 1938).
- JOSLIN E.-P. — Diabète et insuline protamine zinc. (*Mil. Surgeon*, 1, 1938).
- JOSLIN E.-P., ROOT, WHITE, MARBLE et JOSLIN A.-D. — Insuline protamine zinc. (*Med. Clin. of North Amér.*, mai 1938).
- KELPER — Exp. Clinique sur l'insuline protamine zinc. (*Journ. Amer. Med. Ass.*, 8 janvier 1938).
- KERR, BEST, CAMPBELL et FLETCHER — Protamine insuline. (*Canad. Med. Ass. Joru.*, 1936, **34**, 400).
- KERR et BEST — Effets de la protamine insuline sur le chien normal et dépancréaté. (*Amer. Journ. Med. Sc.*, 197, pp. 149-150).
- KESTTERMAN et SCHLEINING — Trait. du diabète sucré par insuline protamine zinc. (*Zeits. Klin. Med.*, 3 mars 1938).
- LABBE et BOULIN — L'insuline retard. (*Presse Médicale*, 1937, 20 janvier).
- LABBE et BOULIN — Accidents hémiplegiques au cours de l'insulinothérapie. (*Presse Médicale*, février 1937)

- LAWRENCE et ARCHER — Insuline protamine zinc. (*Brit. Med. Journ.*, 6 mars 1937).
- LAWRENCE et AITKEN — Discussion sur la valeur de l'insuline protamine zinc dans le traitement du diabète. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, août 1938, N° 10).
- LEWIS — Protamine insuline zinc. (*Roy. Acad. of Med. in Arelande. — The British med. Journ.*, 1937, N° 2).
- LOUBATIERES et HEYMANN — Etude expérimentale des effets de l'insuline protamine zinc chez le chien dépancréaté. (*Soc. Sc. Med. Montpellier*, 24 juin 1938).
- LOUBATIERES et HEYMANN — Le traitement prolongé du chien dépancréaté par l'insuline protamine zinc. (*Montpellier Médical*, 6 juin 1939, p. 260).
- MENDELOFF — Emploi de l'insuline protamine zinc dans le traitement du diabète. (*West Virginia med. Jour.*, juin 1932).
- MOSENTHAL — Insuline protamine zinc. (*J. Amér. Med. Ass.*, N° 2, 1938, 8 janvier).
- MOINECOURT — Contribution à l'étude clinique du traitement du diabète infantile par l'insuline protamine zinc. (*Thèse*, Alger 1940).
- NOBECOURT, DUCAS, LAROCHE — Résultats du traitement du diabète infantile par l'insuline protamine zinc. (*Soc. de Pédiatrie*, 15 novembre 1938).
- PAGNIER — L'insulinate de protamine. (*Presse Médicale*, 12 août 1936).
- PERRAULT — Les bases physiologiques du traitement du diabète sucré par l'insuline protamine zinc. (*Progress Médical*, 15 juillet 1941).

- PHÉLINE — Insuline protamine zinc. Applications au traitement du diabète infantile. (*Thèse*, Paris, 1939).
- RATHERY, DE TRAVERSE et FROMENT — Les indications de la méthode d'emploi de l'insuline
- RABINOWITCH, FOWLER, CORCORAN — Observations sur l'emploi de l'insuline protamine zinc. (*Canad. med. Ass. Journ.*, 20 février 1937).
- RIDCHARDSON R. — Observations sur l'insuline protamine zinc. (*Amér. Journ. Med. Sc.*, Mai 1937, N° 5).
- RIVOIRE et Pozzo di BORGIO — Diabète avec insuline à sensibilité maxima traité par l'insulinate de protamine. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 29 novembre 1937).
- SALVAGNIAC — Contribution à l'étude des effets de l'insuline protamine zinc au cours du diabète. (*Thèse*, Lyon 1939).
- SCHWAB H. — Traitement du diabète par une nouvelle combinaison d'insuline: l'insuline protamine zinc. (*Bull. Acad. Méd.*, 22 juin 1937). 7
- SCHWAB H. — Traitement du diabète par l'insuline protamine zinc. (*Rev. Méd.*, 26 janvier 1937).
- SPRAGE, BLUM, OSTERBERG, KEPLER et WILDER — Insuline protamine zinc. (*Amer. Journ. Méd. Ass.*, 106, 1936)
- STOPTER — Le traitement du diabète par les protamines-insulines. (*Deutsch. Arch. Méd.*, 24 août 1938).
- TAUBENHAUS — L'insuline protamine zinc et le diabète réfractaire à l'I.O. (*Wien. Arch. Méd.*, 28 fév. 1938).
- TOLSTOI — *Amér. Journ. of méd. Sc.*, 1937, 194.

UMBER, STORRING et GLETT — Résultats cliniques et ambulants par diverses préparations d'insuline sur 20 diabétiques, (*Klin. Woch.*, 5 février 1938).

WAGNER — Emploi de l'insuline protamine zinc dans le diabète sucré de senfants et des adolescents. (*Wien. Méd. Woch.*, 26 mars 1938).

WHITE — *South. Med. Journ.*, 1938, 31.

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

L'Insuline-Protaminé Zinc

par Roger GUIZOL.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 29 Juin 1942.

Le Professeur,
BAUMEL.

Vu :

Montpellier, le 29 Juin 1942.

Le Doyen,
G GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Montpellier, le 29 Juin 1942.

Le Recteur,
J. SARRAILH.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les
opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées
doivent être considérées comme propres à leur auteur ;
qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



EX TYPIS

CHASTANIER FRÈRES ET ALMERAS

NIMES — MCMXLII

